Özgün Araştırma / *Original Article*

Moksifloksasin Kullanımında Hiponatremi Sıklığı

Incidence of Hyponatremia During Moxifloxacin Use

Rabia Şeker[1], Derya Ademoğlu[2]

[1]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Hiponatremi, serum sodyum düzeyinin 135 mmol/lt'nin altında olmasıdır. Bu çalışmanın amacı, moksifloksasin tedavisi alan hastalarda hiponatremi gelişme sıklığını araştırmak ve moksifloksasinin hiponatremi düzeylerine inmemiş olsa bile serum sodyum düzeylerinde bir değişikliğe sebep olup olmadığını incelemektir.

Yöntemler: Araştırma grubu moksifloksasin tedavisi almış 36 hastanın dosyalarının ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi verilerinin geçmişe yönelik olarak taranmasıyla oluşturuldu. 5-7 gün moksifloksasin tedavisi alanlarda, tedavi öncesi 3 güne, tedavi boyunca ilk 2 güne, 3-4. güne, 5-7. güne ve tedavi sonrası 3 güne ait bir sodyum değeri kaydedildi. Daha uzun (8-14 gün) tedavi alanlarda ise ek olarak 8-14. güne ait bir sodyum değeri daha kaydedildi. Her bir hasta gün grupları arasında hiponatremi açısından incelendi. Ayrıca hastalar tedavi süresi (5-7 gün tedavi alanlar ve 8-14 gün tedavi alanlar şeklinde 2 grup olarak), cinsiyet, tedavi şekline (oral ve intravenöz) göre gruplara ayrıldı. Gruplar arasındaki fark, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows. Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) istatistik programında bağımsız *t*-testi kullanılarak incelendi.

Bulgular: Çalışma grubunu oluşturan 36 hastadan (yaş ortalaması 60.78±15.93), 22'si erkek (yaş ortalaması 58.64±15.51), 14'ü kadındı (yaş ortalaması: 64.14±16.58). Bunların 20'si 5-7 günlük, 16'sı ise 8-14 günlük moksifloksasin tedavisi uygulanan hastalardı. 13'ü oral, 23'ü intravenöz moksifloksasin tedavisi aldı. Dört hasta moksifloksasin tedavisine başlanmadan önce de hiponatremikti. Kalan 32 hastanın 3'ünde tedavinin ilk 2 günü, 9'unda 3-4. günü, 3'ünde 5-7. günü ve 2'sinde 8-14. günü başlamak üzere toplam 17 (%53.1) hastada hiponatremi gelişti. Gün grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar vardı. Tedavi süresi ve tedavi şekline göre sodyum düzeyleri bakımından saptanan farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kadınlarda daha yüksek sodyum ortalaması olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.125).

Abstract

Objective: Hyponatremia is described as serum sodium level below 135 mmol/L. The aim of this study is to investigate the incidence of hyponatremia in patients receiving moxifloxacin treatment and to investigate whether moxifloxacin causes a change in serum sodium levels even if it does not decrease it to the level of hyponatremia.

Methods: The study group consisted of 36 patients who received moxifloxacin treatment by screening their files and Hospital Information System data, retrospectively. In those receiving moxifloxacin treatment for 5-7 days, a sodium value of 3 days before treatment, of the first 2 days, of 3rd-4th days, of 5th-7th days and for 3 days after treatment were recorded. In patients who received a longer treatment (8-14 days), an additional sodium value of 8th-14th days was recorded. Each patient was examined for hyponatremia within the day groups, and patients were divided into groups according to treatment duration (5-7 days and 8-14 days), gender, and treatment modality (oral and intravenous). For difference between the groups, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows. Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statistical program and independent *t*-test has been used.

Results: Of 36 patients (mean age 60.78±15.93 years), 22 were male (mean age 58.64±15.51) and 14 were female (mean age 64.14±16.58). Of these patients, 20 were treated for 5-7 days and 16 patients for 8-14 days. 13 patients received oral and 23 patients received intravenous moxifloxacin. Four patients were already hyponatremic prior to the start of moxifloxacin therapy. Of the remaining 32 patients, 17 (53.1%) developed hyponatremia during the treatment, 3 in the first 2 days, 9 in 3rd-4th days; 3 in 5th-7th days and 2 in 8th-14th days of treatment (53.1%). Statistically significant differences were found between the day groups. Differences in terms of sodium levels according to the duration and modality of treatment were not statistically significant. Although there was a higher mean of sodium values in women, it was not significant statistically (p=0.125).

ORCID iDs of the authors: R.Ş. 0000-0001-9611-2741; D.A. 0000-0002-4493-4353

Cite this article as: Şeker R, Ademoğlu D. [Frequency of hyponatremia during moxifloxacin use]. *Klimik Derg.* 2020; 33(1): 82-6. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Rabia Şeker, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Yenimahalle, Ankara, Türkiye
E-posta/E-mail: rabiatekinseker@hotmail.com

(Geliş / Received: 26 Haziran / June 2019; Kabul / Accepted: 29 Şubat / February 2020)
DOI: 10.5152/kd.2020.16

Sonuçlar: Moksifloksasinle hiponatremi arasında tedavi süresine göre değişkenlik gösteren istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık. Bu verilerin daha fazla olguyu içeren klinik çalışmalarla doğrulanmasına gereksinim vardır.
Klimik Dergisi 2020; 33(1): 82-6.

Anahtar Sözcükler: Moksifloksasin, hiponatremi.

Conclusions: We found a statistically significant relationship between moxifloxacin and hyponatremia varying by duration of treatment. However, further clinical studies with more cases are needed to confirm these data.
Klimik Dergisi 2020; 33(1): 82-6.

Key Words: Moxifloxacin, hyponatremia.

Giriş

Hiponatremi, serum sodyum düzeyinin 135 mmol/lt'nin altında olmasıdır. Ancak klinik değerlendirme yapmadan önce, bu değerin gerçek hiponatremi olup olmadığının incelenmesi gerekir. Hiperlipidemi, hiperproteinemi, hiperglisemi ve gliserinle barsak irigasyonu en sık yalancı hiponatremi sebepleridir (1). Hiponatremi için en sık kullanılan sınıflamalardan biri ekstraselüler sıvı hacmine göre yapılan sınıflamadır ve hipovolemik, hipervolemik, normovolemik hiponatremi olarak gruplanır (2).

Hipovolemik hiponatremi, kusma, ishal, aşırı terleme, diüretik kullanımı gibi sıvı hacmini azaltan durumlarda görülür (3). Hipervolemik hiponatremi, genellikle ekstraselüler sıvıdaki artmanın (konjestif kalp yetmezliği, siroz ve nefrotik sendrom gibi) bir sonucudur (4,5) Normovolemik hiponatremi, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salgılanması sendromuyla ilişkili ve ilişkili olmayan bozukluklar olarak ayrılır (6-8). İlaçlar da nadiren normovolemik hiponatremiye neden olabilmektedir; ancak tanısı ciddi klinik dikkat gerektirmektedir.

Hiponatreminin en sık sebebi, uygunsuz ADH salgılanmasıdır ve yüksek idrar osmolalitesi, aşırı idrar sodyum atılımı ve düşük serum osmolalitesine neden olur (9). Uygunsuz ADH salgılanması sendromu, santral sinir sistemi hastalıkları, pulmoner hastalıklar, maligniteler, ilaçlar ve cerrahi girişimlere bağlı olabileceği gibi idiyopatik de olabilir. Bu sendroma neden olabileceği bilinen ilaçlar arasında antidepresan, antipsikotik, antiepileptik, antikanser ve antihipertansif ilaçlar vardır. Antihipertansifler arasında diüretikler sık, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve amlodipin de nadir ilaca bağlı hiponatremi nedenlerindendir (10). Antibiyotikler de ilaçların indüklediği uygunsuz ADH salgılanması sendromunun nadir nedenlerinden biridir (11). Naranjo Advers İlaç Reaksiyonu Olasılık Ölçeği 7/12 skorla hiponatremi ve moksifloksasin arasında muhtemel bir ilişki göstermiştir (12). Diüretik kullanımı, ileri yaş ve kadın cinsiyet ilaca bağlı hiponatreminin risk faktörleri arasındadır (13). Sonuç olarak, özellikle ek risk faktörlerine sahip hastalarda, moksifloksasin kullanımı sırasında hiponatremi gelişebileceği akılda tutulmalıdır (14).

Bu çalışmanın amacı, moksifloksasin tedavisi alan hastalarda hiponatremi gelişme sıklığını araştırmak ve moksifloksasinin hiponatremi düzeylerine inmemiş olsa bile serum sodyum düzeylerinde bir değişikliğe sebep olup olmadığını incelemektir.

Yöntemler

Araştırma grubu yoğun bakım ünitesinde yatmış ve moksifloksasin tedavisi almış 36 hastanın geçmişe yönelik dosyaları ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi verileri taranarak oluşturuldu. Serum sodyum düzeyini etkilediği bilinen hiperlipidemi, hiperproteinemi, hiperglisemi ve diüretik kullanımı söz konusu olan hastalar araştırma grubu dışında bırakıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, moksifloksasin veriliş şekli (oral ya da intravenöz) ve süresi kaydedildi. Moksifloksasin tedavisi öncesi 3 günden başlanarak, tedavi süresince ve tedavi sonrası 3 gün boyunca bulunabilen bütün sodyum değerleri kaydedildi. Ancak hastaların her güne ait sodyum verisi bulunmadığından elde edilen sodyum değerlerinin karşılaştırmasını daha kolay yapabilmek için 5-7 gün moksifloksasin tedavisi alanlarda, tedavi öncesi 3 güne, tedavi boyunca ilk 2 güne, 3-4. güne, 5-7. güne ve tedavi sonrası 3 güne ait bir sodyum değeri kaydedildi. Daha uzun (8-14 gün) tedavi alanlarda ise ek olarak 8-14. güne ait bir sodyum değeri kaydedildi.

Her bir hasta hiponatremi (<135 mmol/lt) açısından incelendi. Ayrıca hastalar tedavi süresi (5-7 gün tedavi alanlar ve 8-14 gün tedavi alanlar şeklinde 2 grup olarak), cinsiyet, tedavi şekline (oral ve intravenöz) göre gruplara ayrıldı ve gruplar arasındaki fark Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows. Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) istatistik programında bağımsız *t*-testi kullanılarak incelendi.

Bulgular

Çalışma grubumuz 22'si erkek (yaş ortalaması 58.64±15.51), 14'ü kadın (yaş ortalaması 64.14±16.58) olan 36 hastadan (yaş ortalaması 60.78±15.93) oluştu. Bunların 20'si 5-7 günlük, 16'sı ise 8-14 günlük moksifloksasin tedavisi uygulanan hastalardı. Bu hastaların 13'ü oral, 23'ü intravenöz moksifloksasin tedavisi alan hastalardı. Çalışma grubuna ait veriler Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tedavi öncesi dönemde hiponatremisi olan 4 (%11.1) hasta (9, 11, 24 ve 29 no.'lu hastalar), yüzde hesaplamalarında değerlendirme dışı bırakıldı; ancak ilerleyen tedavi süresince değişimin incelenmesi için istatistiksel verilere dahil edildi.

Başlangıçta hiponatremisi olmayan 32 hastanın 3 (%9.38)'ünde (18, 19 ve 20. no.'lu hastalar), tedavinin 1-2. gününde; 9 (%28)'unda (1, 7, 10, 16, 17, 28, 30, 32 ve 33. no.'lu hastalar) tedavinin 3-4. gününde; 3 (%9.4)'ünde (2, 4 ve 23. no.'lu hastalar) tedavinin 5-7. gününde ve 8-14 gün tedavi alan 16 hastanın 2 (%12.5)'sinde (6 ve 15. no.'lu hastalar) tedavinin 8-14. gününde ilk kez hiponatremik değer gözlenmiştir. Bunlardan 5'i (2,4,10.23 ve 15 no.'lu hastalar) tek hiponatremik değer iken, 2'si ertesi zaman diliminde olmak üzere iki zaman diliminde ve 10'u da en az üç zaman diliminde devam etmiş şekilde gözlenen hiponatremidir (Tablo 1). Hastalarda tedavi süresine göre hiponatremi gelişmesi Şekil 1'de gösterilmiştir.

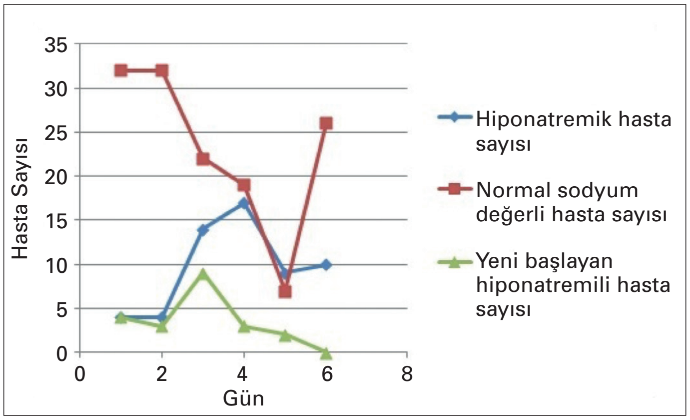
Moksifloksasin kullanan hastaların 15 (%46.9)'inde (3, 5, 8, 12, 13, 14, 21, 22, 25, 26, 27, 31, 34, 35 ve 36 no.'lu hastalar) hiçbir zaman diliminde hiponatremi gözlenmemiştir.

Gruplara göre ortalama sodyum değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Gün gruplarının sodyum değerleri arasındaki fark, *t*-testi sonuçlarına göre şu şekildedir: Tedavi öncesi grubu esas alındığında, tedavi öncesiyle, 3-4., 5-7. ve 8-14. gün sodyum değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla p=0.039, p=0.01 ve p=0) bulunurken, tedavi öncesiyle tedavi sonrası ve 1-2. gün sodyum değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0.114 ve p=0.473).

Tablo 1. Cinsiyet, Tedavi Süresi, Tedavi Şekli ve Gün Gruplarına Ait Sodyum Değerleri

				Günlere Göre Sodyum Düzeyi (mmol/lt)					
Hasta No.	**Cinsiyet**	**Tedavi Süresi (Gün)**	**Tedavi Şekli**	**Tedavi Öncesi 3 Gün**	**1-2. Gün**	**3-4. Gün**	**5-7. Gün**	**8-14. Gün**	**Tedavi Sonrası 3 Gün.**
1	Erkek	7	İV	145	139	126	124	-	143
2	Kadın	7	İV	141	137	135	134	-	137
3	Erkek	9	İV	139	141	141	140	139	139
4	Kadın	10	İV	141	138	140	132	138	142
5	Kadın	10	İV	141	140	140	141	137	139
6	Erkek	10	İV	138	138	138	135	131	131
7	Erkek	10	İV	138	138	130	132	131	133
8	Erkek	7	İV	141	142	141	141	-	136
9	Erkek	7	İV	134	135	130	133	-	136
10	Kadın	5	İV	140	136	131	136	-	136
11	Erkek	10	İV	125	124	134	130	124	131
12	Kadın	7	İV	143	146	142	139	-	144
13	Erkek	7	İV	136	135	140	135	-	137
14	Erkek	7	İV	144	145	144	144	-	137
15	Erkek	14	İV	137	136	136	137	132	138
16	Erkek	7	İV	137	135	130	134	-	137
17	Erkek	7	İV	140	135	129	134	-	135
18	Erkek	5	İV	136	126	134	138	-	138
19	Erkek	5	İV	136	132	135	134	-	128
20	Kadın	14	Oral	136	134	129	129	128	132
21	Erkek	10	Oral	135	135	138	137	138	132
22	Kadın	10	İV	148	144	139	142	130	138
23	Kadın	7	İV	136	137	137	130	-	135
24	Erkek	10	İV	129	135	135	133	135	135
25	Erkek	7	İV	139	138	138	138	139	138
26	Kadın	5	Oral	140	141	140	140	-	140
27	Erkek	10	Oral	140	142	141	139	-	139
28	Erkek	5	Oral	136	136	130	130	-	133
29	Erkek	14	Oral	129	135	131	132	129	132
30	Erkek	7	Oral	142	140	129	133	-	133
31	Erkek	7	Oral	140	140	136	136	-	138
32	Kadın	10	Oral	139	138	130	132	129	134
33	Kadın	10	Oral	136	135	134	131	133	139
34	Kadın	7	Oral	140	138	139	145	-	141
35	Kadın	7	Oral	135	137	141	139		141
36	Kadın	10	Oral	136	138	142	137	135	136



Şekil 1. Tedavi sürelerine göre hiponatremi gelişen hasta sayısı.

Tablo 2. Gruplara Göre Ortalama Sodyum Değerleri

Gruplar	Sodyum (mmol/lt)*
Tedavi öncesi	138±4.43
1-2. gün	138±4.43
3-4. gün	135.69±4.84
5-7. gün	135.44±4.55
8-14. gün	132.94±4.55
Tedavi sonrası	136.47±3.64
Erkek	137.09±4.78
Kadın	139.43±3.53
5-7 gün tedavi alanlar	139.05±3.154
8-14 gün tedavi alanlar	136.69±5.47
İntravenöz tedavi alanlar	138.43±4.93
Oral tedavi alanlar	137.3±3.42

*Ortalama±standard sapma.

1-2. gün grubu esas alındığında, 1-2. günle, 5-7. gün, 8-14. gün sodyum değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla p=0.091 ve p=0.002) iken; 1-2. günle tedavi sonrası ve 3-4. gün sodyum değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0.415 ve p=0.157).

3-4. gün grubu esas alındığında, 3-4. günle, 5-7. gün, 8-14. gün ve tedavi sonrası sodyum değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0.822, p=0.059 ve p=0.444).

5-7. gün grubu esas alındığında 5-7. günle; 8-14. gün ve tedavi sonrası sodyum değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0.073 ve p=0.293).

8-14. gün grubu esas alındığında 8-14. günle, tedavi sonrası sodyum değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.004) bulunmuştur.

Gün gruplarına göre incelediğimizde ise sadece tedavi sonrası grupta cinsiyete göre anlamlı fark bulunmuştur (p=0.026). Tedavi sonrası grubunda sodyum değeri ortalaması erkeklerde 135.41±3.47 mmol/lt ve kadınlarda 138.14±3.35 mmol/lt'dir.

Tedavi süresine göre (5-7 gün ve 8-14 gün) ve tedavi şekline göre (intravenöz ve oral) değerlendirildiğinde, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0.113 ve p=0.442). Gün gruplarına ayrılan sodyum değerlerini tedavi süresine ve şekline göre incelediğimizde de fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

Çalışma verilerimiz Naranjo algoritmasına göre incelendiğinde +7 düzeyinde ilişki gözlenmiştir. Bu düzey muhtemel yan etki kategorisindedir.

İrdeleme

Zaman dilimi grupları arasındaki istatistiksel farklar, moksifloksasine bağlı geliştiği düşünülen hiponatreminin genellikle 3-4. gün ortaya çıktığı ve 5-7. ve 8-14. günde de derinleşerek devam ettiği şeklinde yorumlanmıştır. Gün grupları sodyum ortalamalarında ilerleyen zaman dilimlerinde gözlenen düşüş de bu yorumu desteklemektedir.

Bulgularımıza göre, moksifloksasin tedavi şeklinin ve tedavi süresinin hiponatremi gelişiminde bir etkisi yoktur.

Bizim verilerimize göre moksifloksasin tedavisi alan hastalarda tedavinin herhangi bir döneminde hiponatremi gelişme oranı %53.1'dir. Çok da nadir olmadığı anlaşılan bu durum daha önce olgu sunumu şeklinde yayımlanmıştır (14).

Naranjo skalasına göre bulduğumuz +7 dereceli muhtemel ilişki, Naranjo'nun sonucuyla uygunluk göstermektedir (12). Benzer bir ilişki moksifloksasin gibi yine bir florokinolon olan siprofloksasin için bir olgu sunumunda bildirilmiştir. Aynı çalışmada siprofloksasinin kan-beyin bariyerini geçip γ-aminobütirik asid (GABA) ve *N*-metil-D-aspartat reseptörlerini uyararak ADH sentez ve salgılanmasına neden olduğu ve florokinolonların uygunsuz ADH salgılanması sendromuna neden olabileceği çıkarımı yapılmıştır (15).

Tsapepas ve arkadaşları (16) çalışmalarında yüksek doz trimetoprim-sülfametoksazolle hiponatremi arasında %72.3 oranında bir ilişki bulmuşlar ve hiponatreminin tedavinin beşinci gününde başlayıp, ilaç kesildikten sonra 3 hafta içerisinde düzeldiğini bildirmişlerdir. Bu ilişki trimetoprimin distal nefrondaki epitelyal sodyum kanallarını bloke etmesiyle ilgilidir. Bizim çalışmamızda moksifloksasine bağlı geliştiği düşünülen hiponatremi genellikle tedavinin 3. gününden sonra başlamış ve tedavi sonrası 3 günlük dönemde normal değerlere ulaşmıştır.

Tanaka ve arkadaşları (17) da yaptıkları çalışmada linezolid tedavisi alan 61 hastada %18 oranında hiponatremi geliştiğini bildirmişlerdir. Ancak bu hastalarda gelişen hiponatremi, eşzamanlı potasyum tutucu diüretik ilaç kullanımı ve/veya ciddi inflamasyonla -ki C-reaktif protein (CRP) düzeyiyle değerlendirilmiştir- ilişkilendirilmiştir. Bir başka olgu sunumunda linezolidin uygunsuz ADH salgılanması üzerinden hiponatremiye neden olduğunu bildirilmiştir (18). Bizim çalışmamızda ise diüretik kullanan hastalar değerlendirme dışı bırakılmış ve CRP düzeyleri değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda moksifloksasinle hiponatremi arasında tedavi sürelerine göre değişkenlik gösteren istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu saptadık. Bu verilerin daha fazla olguyu içeren başka klinik çalışmalarla desteklenmesi uygun olacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Nguyen MK, Ornekian V, Butch AW, Kurtz I. A new method for determining plasma water content: Application in pseudohyponatremia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 292(5): F1652-6. [CrossRef]
2. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med*. 1987; 83(5): 905-8. [CrossRef]
3. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000; 342(21): 1581-9. [CrossRef]
4. Soupart A, Gross P, Legros JJ, *et al.* Successful long-term treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with satavaptan (SR121463B), an orally active nonpeptide vasopressin V2-receptor antagonist. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1(6): 1154-60. [CrossRef]
5. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: Expert panel recommendations. *Am J Med.* 2007; 120(11 Suppl. 1): S1-21. [CrossRef]
6. Vaidya C, Ho W, Freda BJ. Management of hyponatremia: providing treatment and avoiding harm. *Cleve Clin J Med*. 2010; 77(10): 715-26. [CrossRef]
7. Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL. Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia. *N Engl J Med.* 1988; 318(7): 397-403. [CrossRef]
8. Jose CJ, Perez-Cruet J. Incidence and morbidity of self-induced water intoxication in state mental hospital patients. *Am J Psychiatry.* 1979; 136(2): 221-2. [CrossRef]
9. Peters HP, Robben JH, Deen PM, Wetzels JF. Water in health and disease: New aspects of disturbances in water metabolism. *Neth J Med.* 2007; 65(9): 325-32.
10. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52(1): 144-53. [CrossRef]
11. Adler D, Voide C, Thorens JB, Desmeules J. SIADH consecutive to ciprofoxacin intake. *Eur J Intern Med.* 2004; 15(7): 463-4. [CrossRef]
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM. Diffculties in assessing adverse drug reactions in clinical trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr*. 1982; 6(4-6): 651-7. [CrossRef]
13. Müssig K, Schnauder G, Mörike K. Severe and symptomatic hyponatraemia after moxifoxacin intake. *Neth J Med*. 2009; 67(5): 197.
14. Ademoğlu D, Şeker R, Sert AŞ. Moksifloksasin tedavisi sırasında gelişen ciddi hiponatremi: Bir olgu sunumu. *Klimik Derg.* 2017; 30(3): 153-4. [CrossRef]
15. Babar SM. SIADH associated with ciprofloxacin. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(10): 1359-63. [CrossRef]
16. Tsapepas D, Chiles M, Babayev R, *et al.* Incidence of hyponatremia with high-dose trimethoprim-sulfamethoxazole exposure. *Am J Med*. 2016; 129(12): 1322-8. [CrossRef]
17. Tanaka R, Suzuki Y, Takumi Y, *et al.* A retrospective analysis of risk factors for linezolid-associated hyponatremia in Japanese patients. *Biol Pharm Bull*. 2016; 39(12): 1968-73. [CrossRef]
18. Ioannou P, Stavroulaki M, Mavrikaki V, Papakitsou I, Panagiotakis S. A case of severe hyponatremia due to linezolid-induced SIADH. *J Clin Pharm Ther*. 2018; 43(3): 434-6. [CrossRef]